

Aus der Veterinär-Chirurgischen Klinik der Universität Zürich
(Direktor: Prof. Dr. A. Müller)

und aus dem

Institut für Pharmakologie und Biochemie der Universität Zürich
(Direktor: Prof. Dr. med. E. Jenny)

**Algesimetrie beim Hausschwein:
Methodik und Resultate mit COMBELEN®,
POLAMIVET® und TOMANOL®**

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
der Veterinär-Medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von

RISCH DANIEL CANTIENI

Tierarzt

von Patzen-Fardün und Donath GR

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. A. Müller, Referent
Prof. Dr. E. Jenny, Korreferent

aku-Fotodruck

Zürich 1980



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41507202_0050

Aus der Veterinär-Chirurgischen Klinik der Universität Zürich
(Direktor: Prof. Dr. A. Müller)
und aus dem
Institut für Pharmakologie und Biochemie der Universität Zürich
(Direktor: Prof. Dr. med. E. Jenny)

**Algesimetrie beim Hausschwein:
Methodik und Resultate mit COMBELEN[®],
POLAMIVET[®] und TOMANOL[®]**

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
der Veterinär-Medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von
RISCH DANIEL CANTIENI
Tierarzt
von Patzen-Fardün und Donath GR

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. A. Müller, Referent
Prof. Dr. E. Jenny, Korreferent

aku-Fotodruck
Zürich 1980



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG	1
2. LITERATURUEBERSICHT	2
2.1. Zur Physiologie des Schmerzes	2
2.2. Probleme der Schmerzmessung beim Tier	4
2.3. Schmerzmittel (Analgetika)	6
2.3.1. Phenothiazinderivate	6
2.3.2. Schmerzmittel vom Morphintyp	7
2.3.3. Pyrazolderivate	8
3. PROBLEMSTELLUNG	10
4. MATERIAL UND METHODEN	10
4.1. Material	10
4.1.1. Reizgerät	10
4.1.2. Schmerzmittel (Analgetika)	11
4.1.3. Versuchstiere	11
4.2. Methoden	12
4.2.1. Reiztechnik	12
4.2.2. Versuche mit Schmerzmitteln	13
4.2.3. Pharmakokinetik der Tomanolwirkstoffe	13
4.2.4. Statistik	13
5. RESULTATE UND DISKUSSIONEN	15
5.1. Ermittlung der optimalen Reizschwelle	15
5.2. Konstanz der Reizschwelle	16
5.3. Prüfung von Medikamenten	16
5.3.1. Prüfung eines Neurolepticums vom Phenothiazintyp (Combelen®)	16
5.3.2. Prüfung eines Analgetikums vom Morphintyp (Polamivet®)	17
5.3.3. Prüfung eines Analgetikums vom Pyrazoltyp (Tomanol®)	18
5.3.4. Zur Pharmakokinetik von Tomanol® beim Schwein	19

	Seite
6. ZUSAMMENFASSUNG	20
7. LITERATURVERZEICHNIS	21
8. DANKESADRESSEN	60
9. LEBENSLAUF	61

Nolem esse medicus
sine opio.

Sydenham
17. Jahrh.

1. Einleitung

Schmerzbefreiung ist ein Urproblem der Menschheit und zu allen Zeiten stand die Schmerzbekämpfung im Zentrum therapeutischer Massnahmen. So zählte Morphium, neben Chinin und Digitalis, zu den drei klassischen Säulen der medikamentösen Therapie. Obschon seit langem bekannt ist, dass mindestens höhere Tiere Schmerzen empfinden können (7, 36, 43), wurde der gezielten Schmerztherapie beim Tier erst in jüngerer Zeit vermehrt Beachtung geschenkt. Dies vor allem deshalb, weil man Versuchstiere nicht unnütz quälen will, und weil sich allgemein der Tierschutz zu Recht vermehrt Gehör verschafft. Die vorliegende Arbeit ist in diesen Zusammenhang zu stellen.

2. Literaturübersicht

2.1. ZUR PHYSIOLOGIE DES SCHMERZES

Die gesamte Physiologie des Schmerzes abzuhandeln, würde den Rahmen dieser Arbeit sprengen. Die Literatur darüber ist so umfangreich und zum Teil widersprüchlich, dass ich mich hier auf einige wenige Bemerkungen beschränke.

Das Schmerzgeschehen stellt eine lange Kette von physiologischen und psychologischen Reaktionen dar, beginnend am Ort der Reizeinwirkung in der Peripherie bis zur Verarbeitung (Perception, Wertung) in zentralnervösen Strukturen und den daraus resultierenden Reaktionen (47). Die schmerzbewirkenden Reize auf der Körperoberfläche, in den tiefen Geweben und den Eingeweiden lösen in "Schmerzrezeptoren" afferente Impulse aus. Ob es "spezifische" Schmerzrezeptoren gibt, ist allerdings bis heute nicht entschieden (13, 14, 17, 21, 22, 46). Ueber die Art der Stoffwechselvorgänge, die als adäquate Reize der Schmerzempfindung anzusehen sind, wissen wir noch wenig. Es ist aber sicher, dass viele Substanzen wie K^+ , Kinine und Prostaglandine an der Schmerzauslösung beteiligt sind (17).

Die durch einen Schmerzreiz ausgelöste Impulsaktivität wird über A δ - und C-Fasern in das Rückenmark geleitet, deren Zellkörper sich in den Spinalganglien befinden. In der Substantia gelatinosa des Hinterhorns des Rückenmarks gehen diese Fasern synaptische Kontakte mit Interneuronen ein. Ueber weitere Interneurone werden ipsilateral Flexor-Motoneurone und kontralateral Extensor-Motoneurone aktiviert. Die Fasern des Tractus spinothalamicus nehmen ihren Ausgang von den Strangzellen der Substantia gelatinosa, deren Axone zur gegenüberliegenden Seite kreuzen und dort aufsteigen. Einige Fasern enden in der Formatio reticularis, andere geben Kollateralen in diese ab (Beeinflussung der Aktivität vegetativer Zentren, Änderung des Wach-

zustandes, Beeinflussung der Impulsleitung in der Schmerzleitungsbahn durch Kontrolle der Zellen in der Substantia gelatinosa oder nachgeschalteter Neurone). Der Hauptteil des Tractus spinothalamicus endet im Nucleus ventralis posterior inferior des Thalamus und geht dort synaptische Kontakte mit Neuronen ein, die zur sensorischen Hirnrinde (Gyrus postcentralis) projizieren. Der kleinere Teil des Tractus spinothalamicus endet im Nucleus limitans oder in den intralaminären Kernen des Thalamus, von wo über Verbindungen zu den Basalganglien, vornehmlich zum Pallidum, die Grosshirnrindenaktivität beeinflusst wird (sog. diffuses oder unspezifisches thalamisches Projektionssystem).

Es ist eine Eigentümlichkeit des Zentralnervensystems, dass Informationen aus der Peripherie durch Impulse aus bestimmten Hirnstammstrukturen (Formatio reticularis) dauernd kontrolliert werden. So wie im motorischen Bereich afferente Impulse aus den Muskeln auf spinaler Ebene reticulär moduliert werden, so stehen auch die sensorischen Impulse unter der zentralen Kontrolle der Formatio reticularis (47). Eine Beeinflussung der afferenten Schmerzimpulse vollzieht sich in allen Abschnitten des Zentralnervensystems von der Grosshirnrinde bis zum Rückenmark, vielleicht sogar bis zu den peripheren Rezeptoren (17). Von der Rinde aus werden auch die thalamischen Relaiskerne modifiziert, wodurch wiederum der nociceptive Einstrom zur Hirnrinde kontrolliert wird. Die thalamischen Schmerzverarbeitungszentren unterliegen also kortikalen und subkortikalen modulierenden Einflüssen (47). Aus diesen Ueberlegungen lässt sich verstehen, welche Einflüsse die verschiedensten psychischen Faktoren wie Angst, Erwartung, Erfahrung, Einstellung, Wachheitsgrad etc. auf das Schmerzerlebnis haben müssen.

Untersuchungen über eine 24-Stunden-Rhythmik der Schmerzempfindlichkeit zeigen, dass die Bewusstseinschwelle für Schmerzempfindungen von der Aktivität, dem Grad der Wachheit und der Reaktionsbereitschaft beeinflusst wird, von Zuständen also, die entscheidend von der Aktivität des vegetativen Nervensystems abhängen (52).

Das Schmerzerlebnis selbst führt zu vielen Folgereaktionen, von denen diejenigen auf den Kreislauf (Blutdruck, Pulsfrequenz, Kapillardurchblutung) und die Haut (Senkung der elektrischen Hautimpedanz) am bekanntesten sind (17, 46).

2.2. PROBLEME DER SCHMERZMESSUNG BEIM TIER

Das Tier kann Sinneseindrücke nicht sprachlich formulieren. Wir müssen deshalb aus seinem Verhalten Rückschlüsse auf seine Empfindungen ziehen. Körperliche Reaktionen, und nicht das Schmerzerleben an sich, sind messbar. Wenn jedoch dem Menschen als schmerzhaft bekannte Reize beim Tier zu Abwehrreaktionen, zu Stöhnen und Brüllen führen, dürfte die Annahme gestattet sein, dass auch das Tier Schmerz empfindet (43). Am leichtesten lässt sich die Schwelle der Schmerzreaktion messen, also jener Punkt, an dem polysynaptische Reflexe als Reaktion auf den Schmerz feststellbar werden. Analgesie bedeutet damit nichts anderes als "an increase in reaction time or a greater tolerance to a noxious stimulus without loss of proprioceptive reflexes" (Zitat in 41).

Es fehlte nicht an Versuchen, die Analgesimetrie noch weiter zu objektivieren und von der subjektiven Beobachtung der Versuchstiere unabhängig zu machen. So implantierte Keidel (27) einer Katze 36 Hirnelektroden und leitete evozierte Rindenpotentiale, sogenannte Schmerzpotentiale, ab. Die Resultate sind jenen vergleichbar, die mit andern Methoden erhalten wurden. Spreng (46) untersuchte die elektrodermale Aktivität, einen reizausgelösten reflektorisch-vegetativen Vorgang. Er fand, dass Hautpotential, Hautwiderstand und Schweissdrüsen-Sekretion bei schmerzhafter Reizung typische Veränderungen zeigten. Analgesimetrische Methoden versuchen also, die Schmerzreaktionsschwelle zu messen und den Einfluss von Medikamenten zu erfahren. Analgetisch wirksame Substanzen hemmen Schmerzreflexe und Schmerzreaktionen.

Die Schmerzreaktionsschwelle ist erhöht, sofern eine grössere Reizintensität für eine schmerzvolle Empfindung erforderlich ist. Dementsprechend ist die Schmerzreaktionsschwelle erniedrigt, wenn schon ein geringerer Reiz als der Ausgangswert eine bestimmte Schmerzreaktion auszulösen vermag. In allen Fällen müssen Qualität, Quantität und Zeitdauer des schmerzhaften Reizes exakt definiert sein, da die Schmerzreaktionsschwelle von diesen Parametern bestimmt wird. Ein spezifisch schmerzauslösender Reiz ist nicht bekannt. Sowohl thermische, mechanische, elektrische und chemische Einwirkungen geeigneter Stärke vermögen Schmerzen hervorzurufen (11).

Die Einteilung der Schmerz-Messmethoden wird nach der Art des schmerzauslösenden Reizes vorgenommen. Wir unterscheiden so chemische, thermische, mechanische und elektrische Methoden. Jedes dieser Verfahren hat seine Vor- und Nachteile (3, 11, 17, 19, 27, 28, 41) ..

Die Bedingungen, welche eine "ideale" Versuchsanordnung zur Schmerzmessung erfüllen sollte, lassen sich wie folgt zusammenfassen (7, 13, 28, 32, 40, 41) :

- Es muss eine Beziehung zwischen Reizintensität und Schmerzintensität bestehen.
- Der Reiz muss quantifizierbar sein.
- Der Reiz muss in seiner Intensität verändert werden können.
- Der Reiz muss reproduzierbar sein.
- An der Reizstelle dürfen keine Gewebsschäden auftreten.
- Der Reiz muss technisch leicht appliziert werden können.
- Die Methode sollte genügend empfindlich sein.

Eine Methode, die die Anforderungen an eine ideale Reiztechnik grösstenteils erfüllt, ist die Schmerzprovokation durch elektrische Reize. Unter elektrischer Reizung muss man eine solche Art der Gewebsreizung verstehen, die keine irreversiblen Schäden setzt, d.h. also noch im Bereich des "Physiologischen"

liegt (7). Durch Einwirken des Stromes kommt es zu einer Aenderung elektrochemischer Grössen im Gewebe, was als Ursache der Reizwirkung angesehen wird (7, 53). Diese Reizwirkung hängt von der Stromstärke, von der Dauer der Stromeinwirkung und der Stromart ab. Nicht nur bei unterschwelligen Stromstärken fehlt ein Erregungseffekt, sondern auch bei Schwellenstromstärken oder gar bei überschwelligen Stromstärken, wenn die Stromintensität zu langsam ansteigt (Akkomodation, Einschleichen) (7).

Eine besondere Bedeutung bei der Hautreizung hat der Hautwiderstand (7, 18, 35, 45). Die Haut setzt dem einflussenden Strom einen Anfangswiderstand entgegen, der sich mit zunehmender Reizstärke verändert und grossen individuellen Schwankungen unterworfen ist (vegetatives Nervensystem) (7). Damit immer der gewünschte gleiche Strom fliesst, muss die angelegte Spannung der individuellen Impedanz angepasst werden. Bei einem Reizgerät mit einem hohen inneren Widerstand (über 100 Kiloohm) (7) erhält man eine vom Reizobjekt weitgehend unabhängige Stromstärke (= Constant-Current Gerät) (7, 17, 35, 38, 45). Rechteckströme sind zu diesem Zwecke ideal: Anstieg und Abfall der Stromstärke erfolgen sehr schnell und eine genügende Dauer des Stromflusses garantiert eine zureichende Aenderung elektrochemischer Grössen im Gewebe. Genügend lange Pausen verhindern die Akkomodation. Die elektrische Reizmethode mit Rechteckströmen hat viele Befürworter (4, 5, 6, 7, 10, 19, 27, 38, 40, 45). Bezüglich der optimalen Frequenzen, der Impulsdauer und der Pausendauer herrschen aber recht unterschiedliche Meinungen vor.

2.3. SCHMERZMITTEL (ANALGETIKA)

2.3.1. Phenothiazinderivate

Ueber den Einfluss von Phenothiazin-Derivaten auf das Schmerzgeschehen liegen sehr unterschiedliche Auffassungen vor. Langen (30) meint, dass mit allen Verfahren, die die Bewusstseinslage des Menschen verändern, auch das Schmerzgeschehen beeinflusst

werden kann. Reisner (39) pflichtet ihm bei und erklärt sich die Wirkungsweise von Phenothiazin-Derivaten folgendermassen : Weder Psychopharmaka noch Analgetika dämpfen Schmerzen kausal. Sie können aber durch ihr Eingreifen in den Kreis Schmerzerleben - Affektivität - Psychomotorik einen schmerzlösenden Effekt erzielen. Nach Krause (29) bewirkt Chlorpromazin, dass Schmerzen und unangenehme Aggressionen der Aussenwelt nur noch registriert, aber nicht mehr als unangenehm empfunden werden. Schell (42) berichtet, dass man zentral beim Chlorpromazin (Megaphen®) neben seinem depressorischen Einfluss auf das Stammhirn eine weitgehende funktionelle Trennung des Stammhirns von der Grosshirnrinde findet, eine Art präfrontale Lobotomie, auch "pharmakologische Leukotomie" genannt. Das bedeutet, dass Erregungen wohl ankommen, ihre Verarbeitung aber gehemmt ist.

Von Experimenten an Versuchspersonen wie auch an Patienten unter klinischen Bedingungen berichten Foldes et al. (13), dass viele Phenothiazin-Derivate, besonders die chlorierten Verbindungen, eine analgetische Wirkung besitzen. So fand man bei Chlorpromazin, Promazin, Acetylpromazin, Trimeprazin und Methotrimeprazin einen signifikanten Effekt. Eine gute Literaturübersicht über Untersuchungen mit sowohl positivem wie auch negativem Einfluss auf das Schmerzgeschehen geben Moore und Dundee (34). Sie selbst untersuchten neun Phenothiazin-Derivate und fanden dabei, dass Chlorpromazin, Promazin und Trimeprazin eine analgetische, Prochlorperazin, Perphenazin, Trifluperazin und Triflupromazin eine leichte, und Promethazin und Pecazin jedoch eine ausgeprägte analgetische Wirkung zeigten.

2.3.2. Schmerzmittel vom Morphintyp

Die bedeutendste pharmakologische Wirkung des Morphins ist die Analgesie. Die stark wirkenden Analgetika setzen bei vielen Spezies die Schmerzempfindung bereits in solchen Dosen herab, die auf andere Funktionen des Zentralnervensystems nur einen geringen Einfluss ausüben (13). Nach Andrews (1) und Isbell (23)

beruht die analgetische Morphinwirkung in erster Linie auf einer veränderten Haltung gegenüber der Schmerzempfindung und nicht auf der Anhebung der Schmerzschwelle. Infolgedessen kann die analgetische Wirkung dieser Verbindungen nicht völlig von ihrem hypnotischen, sedativen und psychischen Effekt getrennt werden.

Bei diesen zentralen Analgetika (narcotic analgesics) existieren erhebliche Speziesunterschiede hinsichtlich Empfindlichkeit und Reaktionsweise. Hapke (15) meint, Opiate könnten ausser beim Menschen nur beim Hund und beim Pferd in sehr geringen Dosen verwendet werden. Katzen, Wiederkäuer und Schweine reagieren nach Opiaten mit einer zentralnervösen Erregung, so dass zwar eine Schmerzausschaltung entsteht, die aber mit einer psychomotorischen Erregung verbunden ist.

Der Wirkungsmechanismus des Morphins und verwandter Substanzen ist nur zum Teil bekannt (2, 8, 13, 48). Unbestritten ist die Annahme, dass die analgetische Morphinwirkung zentral bedingt ist (12, 48, 50). Zwischen den Morphinen und den natürlich vorkommenden Endorphinen (endogenous opiate peptides) bestehen jedoch viele pharmakologische Gemeinsamkeiten (2, 8, 9, 48), so dass heute die Meinung vorherrscht, die Opiate seien Agonisten in diesen peptidergischen Systemen.

Endorphine und Opiate hemmen präsynaptisch die Freisetzung von Acetylcholin, Noradrenalin und anderen Transmittoren im ZNS (2). Postsynaptisch wird die exzitatorische Wirkung von Glutamat an den entsprechenden Rezeptoren herabgesetzt. Was dies letztlich für das Schmerzgeschehen bedeutet, ist jedoch noch unklar.

2.3.3. Pyrazolderivate

Die Pyrazolderivate gehören zur grossen Gruppe der Nichtsteroid-Antiphlogistika (Nonsteroidal anti-inflammatory agents). Die Hauptwirkung der Nichtsteroid-Antiphlogistika besteht in einer Verminderung von Oedemen, Erythemen und einer Herabsetzung der

Gewebsschädigung bei entzündlichen Prozessen. Viele dieser Medikamente zeigen aber auch analgetische und antipyretische Eigenschaften (37, 50).

Dem Wirkungsmechanismus der Nichtsteroid-Antiphlogistika liegt u.a. eine Hemmung der Freisetzung von Prostaglandinen oder ihrer Synthese aus Arachidonsäure zugrunde (12, 37, 49, 50). Bei Entzündungen, Schmerzen und Fieber wird Arachidonsäure aus Phospholipiden der Zellmembran freigesetzt. Durch Enzymkatalyse (Prostaglandinsynthetasen) entstehen daraus verschiedene Prostaglandine. Ob dies jedoch die einzigen Wirkungen sind, ist noch unbekannt. Prostaglandine haben viele biologische Wirkungen, so auch die Fähigkeit, Erytheme, Oedeme, Schmerzen, Fieber, Vasodilatation und Gebärmutterkontraktionen auszulösen. Typisch für einige Prostaglandine ist, dass sie in geringen Konzentrationen eine Hyperalgesie der Schmerzrezeptoren hervorrufen. Dadurch vermögen normalerweise schmerzlose mechanische oder chemische Reize Schmerzen zu bewirken (50). Die Bildung von Prostaglandinen aus Phospholipiden der Zellmembran und den Angriffsort der Nichtsteroid-Antiphlogistika veranschaulicht das Schema auf Abbildung 15 (37).

Während Salicylate auch zentral analgetisch wirken, ist dies für die Pyrazolderivate nicht eindeutig bewiesen.

3. Problemstellung

Schweine werden, vor allem seit auch kleinwüchsige Tiere (Minipigs) kommerziell erhältlich sind, vermehrt in der medizinisch-biologischen Forschung eingesetzt. Eine adäquate Schmerzbehandlung wird daher unumgänglich. Wir haben uns deshalb zum Ziel gesetzt, eine Reiztechnik zu entwickeln, mit der am Schwein reproduzierbar Messungen der Schmerzreaktionsschwellen durchgeführt werden können und die die objektive Prüfung von Analgetika gestattet.

4. Material und Methoden

4.1. MATERIAL

4.1.1. Reizgerät

Wir verwendeten das Reizstromgerät "Universal Neuroton 510" der Firma Siemens. Folgende Leistungen waren für uns von Bedeutung :

- Die Impulsform kann zwischen Rechteck und Dreieck frei variiert werden.
- Impulsdauer und Pausendauer sind voneinander unabhängig wählbar.
- Die Ausgangsschaltung ist stromgesteuert (constant current) und erdfrei.

4.1.2. Schmerzmittel (Analgetika)

COMBELEN® der Firma Bayer, Leverkusen, ist 10[3-Dimethylamino-propyl]-3-propionylphenthiazin, oder, nach DCI-Nomenklatur, PROPIONYLPROMAZIN. In der Tiermedizin dient dieses Mittel vor allem zur Beruhigung und zur Narkoseprämedikation. Es wurde in der Dosierung von 0.3 mg/kg KG i.v. angewendet.

POLAMIVET® der Firma Farbwerke Hoechst, Frankfurt, enthält als Schmerzmittel vom Morphintyp (-)6-Dimethylamino-4.4-diphenyl-heptanon-(3)hydrochlorid, oder, nach DCI-Nomenklatur, (-)METHADON, sowie als Vagolytikum 4-Piperidino-2.2-diphenyl-butyramid oder, nach DCI-Nomenklatur, FENPIPRAMID. Polamivet® wurde in drei Dosen verabreicht, entsprechend 0.125, 0.25 und 0.5 mg/kg KG (-)Methadon.

TOMANOL® der Firma Byk-Gulden, Konstanz, enthält 1-Phenyl-2.3-dimethyl-4-isopropylamino-pyrazolon (Isopyrin®), mit DCI-Namen ISOPROPYLAMINOPHENAZON, und 1,2-Diphenyl-3.5-dioxo-4-n-butyl-pyrazolidin-Na (Phebuzine®), mit DCI-Namen PHENYLBUTAZON. Zur Schmerzbekämpfung wurden 36 mg/kg KG Isopropylaminophenazon und 18 mg/kg KG Phenylbutazon i.v. verwendet, für die pharmakokinetischen Untersuchungen 12 mg/kg KG Isopropylaminophenazon und 6 mg/kg KG Phenylbutazon i.v.

In der Tiermedizin wird Tomanol® vor allem als Antiphlogisticum eingesetzt.

4.1.3. Versuchstiere

Als Versuchstiere verwendeten wir veredelte Landschweine von ca. 100 kg Lebendgewicht.

4.2. METHODEN

4.2.1. Reiztechnik

Als Reizort diente die Klaue der linken Vorderextremität. Die Kathode wurde im Zwischenklauenspalt, die Anode im Ballenbereich fixiert (Abb. 1). An den Kontaktstellen wurde Elektroden-
gel (Firma Siemens) aufgetragen. Nach der Anpassung der Elektroden und ihrer Fixierung mit Klebband brachten wir die Tiere in den Versuchsraum (2.5 m x 1.8 m). Dort wurden die Elektroden mit dem Reizgerät so verbunden, dass sich die Schweine frei bewegen konnten. Nach einer kurzen Angewöhnungszeit begannen die Versuche. Am Reizgerät wurden Impulsdauer und Impulsfrequenz eingegeben und darauf an einem Drehschalter, beginnend bei Stromstärke 0, die Ampèrezahl langsam und kontinuierlich erhöht. Auf Rechteckimpulse steigender Stromstärke konnten folgende Reaktionen beobachtet werden :

Reaktion 0 : Keine

Reaktion 1 : Hochheben des Fusses. Der Fuss wird aber wieder abgestellt und mehr oder weniger stark belastet, z.T. Vorwärtsgen.

Reaktion 2 : Hochziehen des Fusses, zusätzlich auch Hochziehen der gesamten Schulterpartie, Tendenz zum Abdrehen auf die dem Reiz abgekehrte Seite, Krümmen des Rückens und Rückwärtsgen.

Reaktion 3 : Hochziehen der gesamten Gliedmasse, starkes Verlagern des Gewichts auf die Hinterhand, seitliches Weghüpfen auf dem nicht gereizten Vorderbein.

Als Schwellenwert für die Schmerzreaktion bezeichneten wir die Stromstärke (mA), die Reaktion 2 hervorrief. Er wurde jeweils aus 10 Einzelmessungen ermittelt (arithmetisches Mittel). Die Pausen zwischen den Einzelmessungen betrugen rund 10 Sekunden.

4.2.2. Versuche mit Schmerzmitteln

Nach der i.v. Injektion der Medikamente wurden nach einer Wartezeit (15 oder 30 Minuten) die Schmerzschwellen halbstündlich gemessen. Sie wurden aus jeweils 10 Einzelmessungen ermittelt (arithmetisches Mittel). Die Versuchsdauer betrug bei Combelen® 5 Stunden, bei Polamivet® und Tomanol® je 3 Stunden.

4.2.3. Pharmakokinetik der Tomanolwirkstoffe

Da Tomanol® die Reaktionsschwelle nicht veränderte, wurde nachgeprüft, ob sich die Kinetik der Tomanolwirkstoffe Isopropylaminophenazon und Phenylbutazon beim Schwein wesentlich von jener anderer Tiere unterscheidet. Nach i.v. Injektion wurden aus einem in die Art. carot. comm. implantierten Katheter Blutproben entnommen und chemisch analysiert. Die Berechnung der Parameter erfolgte nach der von Jenny et al. (24) publizierten Methodik.

4.2.4. Statistik

Bei der statistischen Auswertung wurden die mittleren Differenzen der Reaktionsschwellenwerte vom jeweiligen Messzeitpunkt zum Ausgangswert mittels t-Test für abhängige Stichproben gegen Null geprüft. Im weiteren wurden die Mittelwerte, Standardfehler sowie die untere und obere Grenze des 95%-Vertrauensintervalls für die Messungen zu den einzelnen Zeitpunkten bestimmt.

Verwendete Symbole

$ \bar{d} $	mittlere Differenz vom Zeitpunkt 0 zum jeweiligen Zeitpunkt (absoluter Wert)
s_d	Standardabweichung der Differenzen
Sign	Signifikanz : nicht signifikant -
	p 0,05 *
	p 0,01 **
	p 0,001 ***
$\bar{x}$	Mittelwert
$s_{\bar{x}}$	Standardabweichung des Mittelwertes, Standardfehler
$\bar{x}_O$	unterer, bzw. oberer Grenzwert des 95%-Vertrauensinter-
$\bar{x}_u$	valls ($\bar{x} \pm t_{0,05; n-1} \cdot s_{\bar{x}}$)
n-1	Anzahl Freiheitsgrade.

5. Resultate und Diskussionen

5.1. ERMITTLUNG DER OPTIMALEN REIZSCHWELLE

Die beschriebene Reiztechnik war in der Praxis problemlos. Da die in der Literatur angegebenen Werte (Impulsdauer, Frequenz, Pausendauer) von Autor zu Autor und von Tierart zu Tierart beträchtlich schwanken, entschlossen wir uns zu systematischen eigenen Versuchen. Unser Ziel war es, Bedingungen zu finden, bei denen die angewendete Stromstärke minimal war, um Gewebeschäden möglichst zu vermeiden. Ausserdem sollten die Schmerzreaktionsschwellen mit Vorteil in einem Plateau liegen, um sie gegen kleinere Änderungen invariant zu halten.

Die entsprechenden Versuche sind auf den Tabellen 1 - 6 und den Abbildungen 2 - 7 dargestellt. Die systematischen Variationen von Frequenz und Impulsdauer ergaben, dass die niedrigsten Schwellen bei einer Frequenz um 50 Hertz und bei einer Impulsdauer von 3 ms gemessen wurden. Die weiteren Versuche wurden deshalb mit diesen Werten durchgeführt.

Die Experimente ergaben auch, dass auf Lautäusserungen zur Festlegung der Reizschwelle kein Verlass ist, da einige Tiere scheinbar grundlos schrien und andere bei starken Reizen stumm blieben. Das als Reaktion 2 beschriebene Verhalten (siehe 4.2.1.) erwies sich jedoch als gut brauchbarer Diskriminator.

Die Analyse der Resultate zeigte, dass die Werte von Schwein zu Schwein stark verschieden sind. Dies war jedoch nicht auf individuelle Unterschiede in der Empfindlichkeit, sondern allein auf die jeweilige Lage der Elektroden zurückzuführen. Die gleichen Tiere zeigten auch von Tag zu Tag recht verschiedene Werte. Schwellenwert und Abweichungen müssen deshalb in der gleichen Versuchsserie gemessen werden.

5.2. KONSTANZ DER REIZSCHWELLE

Die Konstanz der Reizschwelle wurde zuerst über drei Stunden (Tabelle 7, mit Statistik; Abbildung 8) und dann über 24 Stunden (Tabelle 8, mit Statistik; Abbildung 9) kontrolliert. Die gemessenen Reizschwellen blieben während 6 Stunden statistisch signifikant unverändert. Gegenüber dem 0-Wert waren aber die Werte nach 7, 8, 12, 23 und 24 Stunden statistisch signifikant ($p < 0.05$) verschieden. Da die Abweichungen aber maximal 0.59 mA betrugen, dürfte dies praktisch bedeutungslos sein. Auffallend waren zwei Tiere (Abb. 9), deren Werte sprunghaft änderten. Eine Kontrolle ergab, dass in einem Fall die Elektrode verschoben, im andern der Draht gerissen war. Die entsprechenden Messwerte wurden deshalb nicht berücksichtigt.

Gesamthaft gesehen ist die Konstanz der Messwerte ausgezeichnet und für den vorgesehenen Zweck genügend.

5.3. PRUEFUNG VON MEDIKAMENTEN

5.3.1. Prüfung eines Neurolepticums vom Phenothiazintyp (Combelen®)

Nach der i.v. Injektion von 0.3 mg/kg KG legten sich die Tiere meist nach 5 - 10 Minuten nieder. Sie wurden für die nachfolgenden Messungen jeweils aufgetrieben. Die über einen Zeitraum von 5 Stunden erhobenen Messwerte sind auf Tabelle 9 (mit Statistik) und auf Abbildung 10 dargestellt. Eine Erhöhung der Reaktionsschwelle war schon nach 30 Minuten feststellbar. Das Maximum war nach einer Stunde erreicht und eine statistisch signifikante Wirkung noch nach 5 Stunden nachweisbar. Die Erhöhung der Reizschwelle unter Combelen ist ein Hinweis dafür, dass das Schmerzgeschehen auf verschiedenen Ebenen beeinflusst werden kann. Phenothiazine hemmen vor allem die Aktivierung durch das Stammhirn und drosseln damit den Reizzustrom aus der Peripherie.

Aus Experimenten mit Menschen ist bekannt, dass der Schmerz zwar in seiner Intensität beurteilt werden kann, die Einstellung zum Schmerz aber sich im Sinne einer Gleichgültigkeit ändert. (29, 42).

5.3.2. Prüfung eines Analgetikums vom Morphintyp (Polamivet®)

Polamivet®, ein Analgetikum vom Morphintyp kombiniert mit einem Vagolytikum, wurde in drei Dosierungen geprüft, die 0.125, 0.25 und 0.5 mg (-)Methadon/kg KG entsprachen. Nach der Injektion der niedrigsten Dosis blieben die drei Versuchstiere ruhig und nahmen Futter auf. Die Reaktionsschwelle veränderte sich während über drei Stunden nicht (Tab. 10 und Abb. 11), so dass auf eine statistische Analyse und auf weitere Versuche verzichtet wurde.

Nach der Injektion der beiden höhern Dosen wurden die meisten Tiere unruhig und zeigten eine Nachhandschwäche. Einige von ihnen hechelten deutlich. Das Hecheln setzte manchmal nach einer Ruheperiode plötzlich wieder ein. Die Nahrungsaufnahme sistierte fast völlig. Schon nach 15 Minuten war die Reaktionsschwelle bei beiden Dosierungen signifikant erhöht und blieb es bis zur 135. und der 105. Minute resp. (Abb. 12 und 13; Tab. 11 und 12 mit entsprechender Statistik). Ueberraschenderweise wirkte die höhere Dosis weder stärker noch länger, doch war die Streuung der Werte geringer. Die deutliche Wirkung von Polamivet®, ohne Nebenwirkungen, die als gravierend zu bezeichnen waren, widerlegt die Meinung von Hapke (15), wonach "Opiate" beim Schwein wegen der zentralnervösen Erregung nicht gebraucht werden können.

5.3.3. Prüfung eines Analgetikums vom Pyrazoltyp (Tomanol®)

Tomanol® wird bei vielen Haustieren gegen Entzündungen, Schmerzen und Krankheiten aus dem sogenannt rheumatischen Formenkreis eingesetzt (44). Wir wählten eine Dosierung von 0.15 ml/kg KG, entsprechend 36 mg/kg KG Isopropylaminophenazon und 18 mg/kg KG Phenylbutazon, die etwas über der vom Hersteller empfohlenen lag. Kurz nach der i.v. Injektion zeigten zwei Tiere leichte Gleichgewichtsstörungen, doch war bei Messbeginn kein abnormes Verhalten mehr feststellbar. Tomanol® veränderte während der ganzen Messperiode die Reaktionsschwelle nicht (Abb. 14 und Tab. 13). Dieses überraschende Resultat könnte seine Erklärung darin finden, dass Pyrazolderivate mit aller Wahrscheinlichkeit Schmerzen peripher verhindern, indem sie die Prostaglandinsynthese hemmen (12, 37, 49). Ein zentraler Angriffspunkt, wie beim Aspirin® (Acetylsalicylsäure) wahrscheinlich gemacht, scheint für die Analgesie keine oder nur eine unbedeutende Rolle zu spielen. Prostaglandine werden vor allem bei Entzündungen freigesetzt und sollen die Schmerzrezeptoren für ihre eigentlichen Agonisten sensibilisieren (50). Möglicherweise treten Prostaglandine bei elektrisch induzierten Schmerzen nicht als Mediatoren in Erscheinung, weil ja keine Gewebsschädigung auftritt.

Andere Erklärungen dürfen aber nicht ausser Acht gelassen werden. So sind klinische Berichte über die Wirkung von Tomanol® bei Schweinen dünn gesät. Es wäre zum Beispiel denkbar, dass die Prostaglandine synthetisierenden Enzyme beim Schwein erst durch Konzentrationen von Pyrazolen gehemmt werden, die zu zentralnervösen Störungen führen. Bekannt ist allerdings darüber nichts. Weiter könnten pharmakokinetische Eigenheiten (Plasmabindung, Halbwertszeit) für die mangelnde Wirkung verantwortlich sein. Dies haben wir kurz nachgeprüft.

5.3.4. Zur Pharmakokinetik von Tomanol® beim Schwein

Die Orientierungshalber beim Schwein durchgeführten pharmakokinetischen Untersuchungen ergaben, dass die Halbwertszeiten ($t_{1/2\beta}$) von Isopropylaminophenazon und Phenylbutazon beim Schwein etwas kürzer sind als beim Pferd (Tab. 14). Auch die Plasmabindung von Phenylbutazon ist beim Schwein höher und der Distributionskoeffizient ($V'd$) etwas grösser. Diese Unterschiede verringern in allen drei Fällen die pharmakodynamisch wirksamen Konzentrationen beim Schwein im Vergleich zum Pferd, wenn gleiche Dosen (mg/kg KG) injiziert werden. In einer früheren Untersuchung (24) wurde nachgewiesen, dass bei entzündlichen Affektionen des Pferdes die minimal wirksame Blutkonzentration um 7 µg/ml Phenylbutazon betragen dürfte. Eine Ueberschlagsrechnung ergibt, dass nach der i.v. Injektion von 36 mg/kg KG Isopropylaminophenazon und 18 mg/kg KG Phenylbutazon die Blutspiegel von Phenylbutazon beim Schwein in den ersten zwei Stunden über 50 µg/ml liegen müssen, in guter Uebereinstimmung mit den Werten von Hvidberg und Rasmussen (20). Solche Konzentrationen sind auch beim Menschen wirksam (26). In unseren Versuchen konnten wir jedoch damit keine Analgesie erzielen (siehe Kap. 5.3.3.). Wägt man alle uns bekannten Fakten gegeneinander ab, dann scheint es wahrscheinlich, dass die Unwirksamkeit von Tomanol® in unserer Versuchsanordnung eher darauf zurückzuführen ist, dass der elektrische Reiz Schmerz ohne die Vermittlung von Prostaglandinen auslöst, als dass die Wirkstoffkonzentrationen zur Hemmung der Prostaglandinsynthese nicht ausgereicht hätten. Für diese Interpretation spricht auch die Tatsache, dass Weers und Tietie (51) mit Tomanol®-Dosen in der Grössenordnung von 0.05 ml/kg KG (12 mg/kg KG Isopropylaminophenazon und 6 mg/kg KG Phenylbutazon) bei der puerperalen Sepsis des Schweines sehr gute Erfolge erzielten, mit Dosen also, die um das Dreifache unter den von uns verwendeten lagen.

6. Zusammenfassung

Eine adaequate medikamentöse Schmerzbekämpfung ist bei vielen therapeutischen und experimentellen Eingriffen unumgänglich. Voraussetzung zur Erprobung wirksamer Verfahren ist jedoch eine einwandfreie analgesimetrische Methode. Da in neuerer Zeit in zunehmendem Masse Schweine als Versuchstiere eingesetzt werden, haben wir in der vorliegenden Arbeit versucht, eine dieser Spezies angepasste experimentelle Versuchsanordnung zu finden. Es hat sich dabei gezeigt, dass die elektrische Reizung der Schweineklaue mit Rechteckströmen (0.3 ms Dauer, 50 Hz) bei einer von Tier zu Tier etwas variierenden Stromstärke zu einer charakteristischen und reproduzierbaren Abwehrreaktion führt. Diese Reiz-Reaktionsschwelle bleibt über Stunden konstant. Daraufhin haben wir mit dieser Methode drei in der Praxis häufig gebrauchte Schmerzmittel geprüft. Polamivet[®], ein Mittel vom Morphintyp, und Combelen[®], ein Mittel vom Phenothiazintyp, erhöhten in geeigneten Konzentrationen die Reiz-Reaktionsschwelle. Mit Tomanol[®], einem Mittel vom Aspirintyp, gelang dies jedoch nicht. Pharmakokinetische Untersuchungen machten wahrscheinlich, dass die Unwirksamkeit kaum auf zu kleine Konzentrationen zurückzuführen ist. Der Misserfolg hängt eher mit der Methode an sich zusammen. Sollte dies zutreffen, wäre sie nur bedingt in der Praxis anwendbar und müsste mit andern ergänzt werden.

7. Literaturverzeichnis *

1. Andrews, H.L. (1943)
The effect of opiates on the pain threshold in post-addicts
J. Clin. Invest. 22, 511-516
2. Beaumont, A. and Hughes, J. (1979)
Biology of opioid peptides
Rev. Pharmacol. Toxicol. 19, 245-267
3. Beecher, H.K. (1957)
The measurement of pain
Pharmacol. Rev. 9, 59-209
4. Birnberger, K., Jakobi, H., Struppeler, A. (1968)
Messung von nociceptiven Reflexen zur algesimetrischen
Prüfung von Analgetika
Aerztl. Forsch. 22, 77-81
5. Boreus, L.O. and Sandberg, E. (1959)
A comparative study of different algesimetric methods in
animals and man
Acta pharmacol. (Kbh.) 11, 198-214
6. Charpentier, J. (1968)
Analysis and measurement of pain in animals : A new concep-
tion of pain
In : Pain. Hersg. Soulairac, A., Cahn, J., Charpentier, J.
Academic Press, London, pp. 171-200
7. Chemnitius, K.H. und Machnik, G. (1960)
Messung der Algesie mit Hilfe elektrischer Reize
Elektromedizin 5, 66-79
8. Chung, S.H. and Dickenson, A. (1980)
Pain, enkephalin and acupuncture
Nature 283, 243-244
9. Duggan, A.W., Hall, J.G., Headley, P.M. (1977)
Enkephalins and dorsal horn neurones of the cat : Effects
on responses to noxious and innocuous skin stimuli
Brit. J. Pharmacol. 61, 399-408
10. Dunker, E. und Schumpelick, V. (1972)
Wirkung und Spezifität thermischer und elektrischer Zahn-
reize
In : Schmerz. Hersg. Janzen, R., Keidel, W.D., Herz, A.,
Steichele, C., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, pp. 91-92

* Abkürzungen der Zeitschriften-Namen nach "Current Contents",
21 (40), 208-218 (1978)

11. Ehrhart, G. und Rushig, H. (1968)
Arzneimittel, I, Entwicklung, Wirkung, Darstellung
Verlag Chemie GmbH, Weinheim
12. Ferreira, S.H. and Vane, J.R. (1974)
New aspects of the mode of action of nonsteroid anti-inflam-
matory drugs
Ann. Rev. Pharmacol. 14, 57-73
13. Foldes, F.F., Swerdlow, M. und Siker, E.S. (1968)
Morphinartige Analgetika und ihre Antagonisten
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York
14. Gerard, R.W. (1960)
The physiology of pain
Ann. N.Y. Acad. Sci. 86, 6-12
15. Hapke, H.J. (1977)
Medikamentelle Beeinflussung von Schmerzäusserung und
Schmerzempfindung
Kleintier-Prax. 22, 55-58
16. Hassler, R. (1972)
Ueber die Zweiteilung der Schmerzleitung in die Systeme der
Schmerzempfindung und des Schmerzgefühls
In : Schmerz. Hersg. Janzen, R., Keidel, W.D., Herz, A.,
Steichele, C., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, pp. 105-120
17. Hensel, H. (1966)
Allgemeine Sinnesphysiologie. Hautsinne, Geschmack, Geruch
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York
18. Hill, H.E., Flanary, H.G., Kornetsky, C.H., Wikler, A. (1952)
Relationship of electrically induced pain to the amperage
and wattage of shock stimuli
J. Clin. Invest. 31, 464-472
19. Hoffmeister, F. und Wirth, W. (1963)
Zur Problematik der Analgesieteste am Tier
Medizin und Chemie 7, 99-116
20. Hvidberg, E.F. and Rasmussen, F. (1974)
Pharmacokinetics of Phenylbutazone and Oxyphenbutazone in
the Pig
Can. J. comp. Med. 39, 80-88
21. Iggo, A. (1972)
Beweise für die Existenz von Schmerz-Rezeptoren
In : Schmerz. Hersg. Janzen, R., Keidel, W.D., Herz, A.,
Steichele, C., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, pp. 64-71

22. Iggo, A. (1972)
Kritische Bemerkungen zur Gate-Control-Theorie
In : Schmerz. Hergs. Janzen, R., Keidel, W.D., Herz, A.,
Steichele, C., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, p. 135
23. Isbell, H. (1948)
The newer analgesic drugs; their use and abuse
Ann. Intern. Med. 29, 1003-1013
24. Jenny, E., Steinijans, V.W. and Seifert, P. (1979)
Pharmacokinetic interaction of isopropylaminophenazone and
phenylbutazone in the horse
J. vet. Pharmacol. Therap. 2, 101-108
25. Kaemmerer, K. (1958)
Versuche mit Combelen® an Säugetieren
Vet. med. Nachr. 2, 71-120
26. Kampman, E. and Frey, H. (1966)
Serum concentration of phenylbutazone in tests for anti-
phlogistic activity and under clinical treatment
Nature 209, 519
27. Keidel, W.D. (1972)
Zum Problem der "subjektiven" und "objektiven" Quantifizie-
rung des Schmerzes
In : Schmerz. Hergs. Janzen, R., Keidel, W.D., Herz, A.,
Steichele, C., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, pp. 16-28
28. Keith, E.F. (1960)
Evaluation of analgesic substances
Amer. J. Pharm. 132, 202-230
29. Krause, D. (1955)
Moderne Phenothiazinderivate
Dtsch. tierärztl. Wschr. 62, 38-39
30. Langen, D. (1974)
Psychosomatische Aspekte des Schmerzes
In : Interdisziplinäre Schmerzbehandlung. Hergs. Frey, R.,
Bonica, J.J., Gerbershagen, H.U., Gross, D.
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, pp. 43-46
31. Linke, H. (1963)
Die Entpersönlichung des Schmerzes durch Phenothiazinderi-
vate
Ther. Berichte 3, 94-98
32. McLeod, L.J. (1970)
Pharmacological experiments on intact preparations
Livingstone, Edinburgh und London

33. Melzack, R. and Wall, P.D. (1965)
Pain mechanism : A new theory
Science 150, 971-979
34. Moore, J. and Dundee, J.W. (1961)
Alterations in response to somatic pain associated with anaesthesia. VII. The effects of nine Phenothiazine derivatives
Brit. J. Anaesth. 33, 422-431
35. Mueller, E.E., Loeffel, R., Mead, S. (1953)
Skin impedance in relation to pain threshold testing by electrical means
J. appl. Physiol. 5, 746-752
36. Müller, H. (1957)
Ueber den Schmerz bei Tieren
Mh. Vet. Med. 12, 596-602
37. Nickander, R., Mc Mahon, F.G., Ridolfo, A.S. (1979)
Nonsteroidal anti-inflammatory agents
Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 19, 469-490
38. Notermans, S.L.H. (1966)
Measurement of the pain threshold determined by electrical stimulation and its clinical application. Part I
Neurology 16, 1071-1986
39. Reisner, H. (1972)
Psychopharmaka und Schmerzbekämpfung
In : Schmerz. Hersg. Janzen, R., Keidel, W.D., Herz, A., Steichele, C., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, p. 186
40. Rieth, P. und Wilske, E. (1974)
Analgetische Effekte auf die Reizschwelle des menschlichen Zahnes
Arzneim. Forsch. 24, 666-671
41. Schaumann, O. (1956/57)
Analgesie
In : Handbuch der exp. Pharmakologie, Band 12, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, pp. 97-109
42. Schell, K. (1955)
Vegetative Blockade
Mh. prakt. Tierheilk. 7, 276-295
43. Schmidtke, H.O. (1951)
Ueber die Schmerzempfindung der Tiere
Vet. med. Diss. Hannover

44. Seifert, P. (1978)
Die pharmakokinetische Interferenz der Tomanol®-Wirkstoffe
Isopropylaminophenazon (Isopyrin®) und Phenylbutazon
(Phebuzine®, Butazolidin®) beim Pferd
Dissertation, Vet. med. Fakultät Universität Zürich, Schweiz
45. Soehring, K. und Beecher, F. (1949)
Ueber die Messung analgetischer Wirkungen im Tierversuch
Arch. Int. Pharmacodyn. 99, 45-69
46. Spreng, M. (1970)
Objektivierende Messungen am Schmerzsinne des Menschen
Med. Habil., Erlangen
47. Struppeler, A. (1972)
Zentralnervöse Verarbeitung und efferente Beeinflussung.
In : Schmerz. Hsg. Janzen, R., Keidel, W.D., Herz, A.,
Steichele, C., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, pp. 125-130
48. Terenius, L. (1978)
Endogenous peptides and analgesia
Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 18, 189-204
49. Vane, J.R. (1971)
Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs
Nature New Biol. 231, 232-235
50. Vane, J.R. (1976)
The mode of action of aspirin and similar compounds
J. Allergy Clin. Immunol. 58, 691-712
51. Weers, E. und Tietje, K. (1969)
Die puerperale Septikämie des Schweines und ihre Behandlung
mit dem Pyrazolon-Pyrazolidin-Derivat Tomanol®
Prakt. Tierarzt 50, 48-50
52. Weiss, C. (1973)
Oberflächen- und Tiefenschmerz. Auslösung und Leitung der
Erregung
In : Schmerzanalyse als Wegweiser zur Diagnose. Hsg.
Janzen, R., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, pp. 13-22
53. Wyss, O.A.M. (1975/76)
Prinzipien der elektrischen Reizung. Neujahrsblatt der
Naturforschenden Gesellschaft in Zürich auf das Jahr 1976.
Kommissionsverlag Leemann AG, Zürich

Tabelle 1 - Schmerz-Reaktionsschwellen (mA) von 10 Schweinen bei einer Impulsdauer von 0,1 ms. Rechteckimpulse. Abhängigkeit von der Frequenz. Jeder angegebene Wert ist der arithmetische Mittelwert aus 10 Einzelmessungen.

Frequenz (Hz)	T i e r n u m m e r n									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2	30,1	35,4	25,5	22,0	56,1	37,8	53,8	29,0	29,1	37,0
10	21,4	28,9	24,0	17,0	39,8	19,8	31,2	22,2	18,4	29,7
20	21,1	24,7	26,0	14,3	30,3	17,1	21,6	23,2	16,6	24,9
50	20,1	15,0	18,0	18,0	36,8	19,2	25,3	24,2	18,0	27,0
100	27,6	15,4	15,5	13,8	29,5	14,2	23,2	19,2	18,2	31,5
200	26,8	10,4	13,0	13,7	19,6	14,0	20,6	20,9	18,2	32,2
400	25,2	12,8	8,2	9,1	14,3	14,1	21,8	19,6	17,2	29,2
800	22,9	17,0	8,3	10,5	14,7	15,4	23,5	16,8	16,2	29,8

Tabelle 2 - Schmerz-Reaktionsschwellen (mA) von 10 Schweinen bei einer Impulsdauer von 0,5 ms.
Rechteckimpulse. Abhängigkeit von der Frequenz. Jeder angegebene Wert ist der arithmetische Mittelwert aus 10 Einzelmessungen.

Frequenz (Hz)	T i e r n u m m e r n									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2	14,9	22,2	12,7	14,3	20,3	16,1	21,8	21,8	19,8	17,8
10	12,4	13,6	6,8	9,4	13,2	11,3	17,6	15,4	12,3	9,7
20	9,5	11,7	5,8	7,7	11,3	8,1	16,8	12,7	9,2	8,2
50	9,3	10,5	5,8	8,6	9,9	7,6	14,8	11,1	8,5	8,9
100	8,5	10,6	5,1	7,0	8,8	8,1	14,6	11,8	8,1	9,0
200	8,6	11,3	4,8	6,6	10,9	9,3	14,4	11,4	7,7	8,8
400	9,0	11,6	4,4	6,7	10,8	9,6	14,5	11,8	7,4	8,4

Tabelle 3 - Schmerz-Reaktionsschwellen (mA) von 10 Schweinen bei einer Impulsdauer von 6 ms. Rechteckimpulse. Abhängigkeit von der Frequenz. Jeder angegebene Wert ist der arithmetische Mittelwert aus 10 Einzelmessungen.

Frequenz (Hz)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2	9,2	10,6	5,5	6,8	10,4	12,5	13,7	14,2	8,3	6,9
10	5,7	6,9	4,3	6,4	6,8	6,0	9,8	6,6	5,4	4,5
20	5,0	6,2	3,0	5,9	5,5	5,6	10,3	6,4	4,2	4,7
50	4,7	6,4	3,7	5,9	5,5	4,8	10,3	6,5	3,6	4,4
100	7,4	10,4	3,7	6,7	8,6	7,5	11,0	6,6	3,7	4,4

Tabelle 4 - Schmerz-Reaktionsschwellen (mA) von 10 Schweinen bei einer Impulsdauer von 12 ms. Rechteckimpulse. Abhängigkeit von der Frequenz. Jeder angegebene Wert ist der arithmetische Mittelwert aus 10 Einzelmessungen.

Frequenz (Hz)	T i e r n u m m e r n									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2	9,3	12,6	4,2	8,4	10,0	10,0	12,3	11,5	5,4	7,6
10	5,8	6,9	3,8	6,1	7,5	4,8	9,2	8,1	3,9	4,7
20	4,8	5,6	3,4	5,9	5,7	4,4	10,2	5,5	3,3	4,6
50	5,5	8,3	4,1	7,2	7,3	6,5	11,0	6,3	3,5	4,2

Tabelle 5 - Schmerz-Reaktionsschwellen (mA) von 10 Schweinen bei einer Reizfrequenz von 50 Hz in Abhängigkeit von der Impulsdauer (ms). Rechteckimpulse. Jeder angegebene Wert ist der arithmetische Mittelwert aus 10 Einzelmessungen.

Impulsdauer (ms)	T i e r n u m m e r n									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0,05	32,8	26,5	20,7	19,9	25,6	28,5	28,6	25,6	24,1	47,4
0,1	18,7	18,9	15,7	13,8	17,9	19,9	21,8	21,2	17,5	30,4
0,2	13,4	14,3	11,6	9,8	13,7	14,9	17,4	15,2	12,6	20,7
0,3	10,2	12,5	11,4	7,7	11,4	12,6	15,5	13,2	9,4	17,6
0,4	10,3	10,1	9,8	6,5	10,1	11,5	13,8	12,2	8,6	16,2
0,5	8,8	10,8	10,1	6,3	9,3	11,1	13,2	10,2	8,1	15,4
1	6,9	8,3	7,0	4,6	7,5	9,2	10,7	7,7	6,9	11,9
3	5,8	7,4	6,0	4,0	5,4	8,3	9,2	6,1	7,0	8,7
6	6,	7,4	6,1	3,2	4,4	8,6	9,3	6,9	5,1	7,6
9	5,7	8,1	7,1	3,8	4,2	9,4	8,8	6,6	5,5	7,5

Tabelle 6 - Schmerz-Reaktionsschwellen (mA) von 10 Schweinen bei einer Reizfrequenz von 100 Hz in Abhängigkeit von der Impulsdauer (ms). Rechteckimpulse. Jeder angegebene Wert ist der arithmetische Mittelwert aus 10 Einzelmessungen.

Impulsdauer (ms)	T i e r n u m m e r n									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0,05	18,6	33,0	14,0	13,9	22,8	28,3	43,9	38,5	20,2	28,0
0,1	18,5	17,2	8,2	11,3	15,7	19,1	30,2	23,1	13,3	16,5
0,2	11,7	12,4	7,1	7,0	15,7	14,0	22,3	16,1	9,2	13,3
0,3	9,5	11,1	5,8	7,5	11,9	12,0	18,3	14,5	7,7	11,8
0,4	7,1	9,3	5,7	8,2	9,2	10,2	17,4	12,7	6,1	9,4
0,5	7,5	8,3	4,9	8,3	9,9	10,4	17,7	11,7	6,2	9,7
1	6,0	7,0	5,3	6,0	8,5	8,3	14,5	9,1	4,9	7,3
3	6,0	5,9	4,2	6,0	7,0	5,7	13,5	6,8	3,5	6,0
6	7,5	6,9	5,7	7,1	8,8	6,2	14,9	6,6	3,2	4,8
9	15,5	15,6	7,9	15,3	15,4	10,5	19,7	11,2	4,2	8,1

Tabelle 7 - Variabilität der Schmerz-Reaktionsschwellen (mA) von 10 Schweinen während 3 Stunden. Frequenz 50 Hz; Reizdauer 3 ms. Rechteckimpulse. Jeder angegebene Einzelwert ist der arithmetische Mittelwert aus 10 Einzelmessungen.

Zeit (min)	T i e r n u m m e r n									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0	7,95	6,75	6,9	7,85	5,0	9,3	6,5	6,9	13,8	12,8
15	8,2	7,05	6,95	8,3	4,7	9,7	6,9	7,2	13,6	12,7
30	8,0	7,05	7,35	8,65	5,05	9,4	6,9	7,3	13,4	12,7
45	7,95	7,1	7,1	8,6	4,85	9,4	6,8	7,4	13,3	12,7
60	8,05	7,05	7,3	8,8	4,9	9,3	6,8	6,9	13,0	12,8
75	7,95	7,15	7,6	9,05	5,25	9,1	6,1	7,2	13,3	12,9
90	8,0	7,3	7,65	8,75	4,8	9,5	6,7	7,0	13,1	12,7
105	8,0	7,45	7,75	8,45	5,1	9,2	6,7	7,2	13,0	13,1
120	8,05	7,25	8,4	8,1	4,75	9,1	7,0	6,9	13,2	13,0
135	8,1	7,45	8,2	8,0	5,15	9,1	7,2	7,0	13,3	13,1
150	7,95	7,8	8,5	8,1	4,4	9,0	7,2	7,4	13,3	13,2
165	8,15	7,6	8,0	8,9	5,15	9,1	7,2	7,1	13,3	13,6
180	8,1	7,7	8,2	8,4	4,95	9,1	7,0	6,8	13,5	13,4

Variabilität der Schmerz-Reaktionsschwellen (mA) von 10 Schweinen während 3 Stunden.
 Statistische Auswertung der Daten der Tabelle 7. Bedeutung der Symbole siehe 4.2.4., Seite 14.

Zeitpunkte	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12 ^a
$ \bar{d} $	-	0,16	0,21	0,15	0,12	0,19	0,18	0,22	0,20	0,29	0,31	0,44	0,34
s_d	-	0,27	0,34	0,36	0,44	0,51	0,47	0,47	0,57	0,51	0,70	0,54	0,53
Sign	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
$\bar{x}$	8,38	8,53	8,58	8,52	8,49	8,56	8,55	8,60	8,58	8,66	8,69	8,81	8,72
$s_{\bar{x}}$	0,90	0,87	0,83	0,84	0,83	0,84	0,83	0,82	0,84	0,82	0,85	0,85	0,87
$\bar{x}_0$	10,42	10,5	10,46	10,42	10,37	10,46	10,43	10,45	10,48	10,51	10,61	10,73	10,69
$\bar{x}_{11}$	6,34	6,56	6,70	6,62	6,61	6,66	6,67	6,75	6,68	6,81	6,77	6,89	6,75
n-1	-	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9

Tabelle 8 - Variabilität der Schmerz-Reaktionsschwellen (mA) von 10 Schweinen während

24 Stunden. Frequenz 50 Hz; Reizdauer 3 ms. Rechteckimpulse. Jeder angegebene

Einzelwert ist der arithmetische Mittelwert aus 10 Einzelmessungen.

Zeit (h)	T i e r n u m m e r n									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0	7,4	9,1	7,05	11,25	8,15	8,1	7,3	7,55	7,65	10,1
1	7,35	9,2	6,6	11,25	10,05	8,4	7,55	7,3	7,65	10,65
2	7,35	9,15	6,7	11,1	12,15	8,25	7,65	7,15	7,8	10,2
3	7,65	9,3	6,45	10,8	12,05	8,1	7,2	7,2	7,7	11,4
4	7,1	8,85	6,5	11,0	12,45	8,25	7,5	7,35	7,8	11,05
5	7,5	9,5	6,9	11,85	12,25	8,45	7,35	7,45	7,65	11,3
6	7,7	9,3	6,75	11,65	11,95	8,4	7,55	7,3	7,85	11,2
7	8,25	9,15	7,3	12,0	12,6	8,25	7,6	7,3	7,9	11,4
8	7,45	9,7	7,35	12,65	12,0	8,5	7,5	7,45	8,1	11,3
11	7,65	12,95	8,55	11,35	12,1	8,35	7,5	7,2	7,8	11,1
12	7,85	11,4	8,7	11,9	12,65	8,6	7,5	7,4	7,9	11,4
23	8,05	10,75	8,45	12,0	12,55	8,3	7,6	7,25	7,3	11,35
24	7,75	11,55	8,3	11,8	12,1	8,65	7,85	7,4	7,9	10,75

Variabilität der Schmerz-Reaktionsschwellen (mA) von 10 Schweinen während 24 Stunden.

Statistische Auswertung der Daten der Tabelle 8. Bedeutung der Symbole siehe 4.2.4., Seite 14.

Zeitpunkte	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
$ \bar{d} $	-	0,05	0,02	0,02	0,02	0,26	0,20	0,41	0,44	0,34	0,59	0,48	0,44
s_d	-	0,30	0,25	0,53	0,43	0,41	0,41	0,45	0,52	0,56	0,56	0,61	0,41
Sign	-	-	-	-	-	-	-	*	*	-	*	*	*
$\bar{x}$	8,39	8,44	8,37	8,79	8,79	9,02	8,97	9,18	9,20	9,07	9,32	9,21	9,17
$s_{\bar{x}}$	0,48	0,54	0,49	0,63	0,64	0,65	0,62	0,65	0,65	0,63	0,69	0,71	0,62
$\bar{x}_0$	9,50	9,69	9,50	10,22	10,24	10,49	10,37	10,65	10,67	10,52	10,91	10,85	10,60
$\bar{x}_u$	7,28	7,19	7,24	7,36	7,34	7,55	7,57	7,71	7,73	7,62	7,73	7,57	7,74
$n-1$	-	8	8	9	9	9	9	9	9	8	8	8	8

Tabelle 9 - Schmerz-Reaktionsschwellen (mA) von 10 Schweinen nach der i.v. Verabreichung von COMBELEN® (0,3 mg/kg KG). Rechteckimpulse; Frequenz 50 Hz; Impulsdauer 3 ms. Jeder angegebene Wert ist der arithmetische Mittelwert aus 10 Einzelmessungen.

Zeit (min)	T i e r n u m m e r n									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0	11,08	7,1	13,35	13,5	7,08	12,03	9,88	15,4	10,43	10,0
30	16,75	15,45	19,8	17,75	7,8	21,0	22,2	27,0	13,9	15,4
60	21,2	13,15	22,0	23,8	12,85	22,7	20,0	26,0	14,85	23,4
90	20,6	13,05	23,0	21,5	12,35	30,9	18,6	21,8	15,0	15,7
120	16,1	14,0	21,5	21,5	9,55	19,3	25,8	34,9	15,3	16,1
150	13,75	13,3	23,1	17,8	8,65	18,2	22,0	28,8	14,3	12,85
180	12,45	12,65	21,5	15,25	7,35	15,65	17,8	27,0	13,5	14,0
210	11,6	11,5	19,4	14,7	7,95	15,35	20,2	26,0	14,1	13,9
240	12,2	11,0	14,8	14,9	10,85	14,7	16,8	15,9	13,8	12,35
270	11,8	11,9	22,2	16,75	7,45	15,25	15,6	15,6	13,75	11,85
300	13,15	10,8	21,7	16,6	7,15	18,1	14,25	15,25	13,1	12,9

Tabelle 10 - Schmerz-Reaktionsschwellen (mA) von 3 Schweinen nach der i.v. Verabreichung von POLAMIVET® (entspr. 0,125 mg/kg KG Polamidon). Rechteckimpulse; Frequenz 50 Hz; Impulsdauer 3 ms. Jeder angegebene Wert ist der arithmetische Mittelwert aus 10 Einzelmessungen.

Tier	Ausgangswert	Zeit nach Medikation (min)							
	0	15	45	75	105	135	165	195	
1	7,5	7,45	7,45	7,95	7,6	7,1	7,55	7,55	
2	7,15	7,4	7,15	6,9	6,7	6,65	7,0	7,3	
3	5,4	5,35	5,4	5,25	5,1	5,15	5,2	5,15	

Tabelle 11 - Schmerz-Reaktionsschwellen (mA) von 5 Schweinen nach der i.v. Verabreichung von POLAMIVET® (entspr. 0,25 mg/kg KG Polamidon). Rechteckimpulse; Frequenz 50 Hz; Impulsdauer 3 ms. Jeder angegebene Wert ist der arithmetische Mittelwert aus 10 Einzelmessungen.

Tier	Zeit nach Medikation (min)									
	Ausgangswert	0	15	45	75	105	135	165	195	
1		7,3	14,65	14,35	10,85	9,65	7,75	7,4	7,8	
2		3,4	4,55	6,95	8,7	7,9	5,35	4,35	3,45	
3		4,15	5,95	8,5	11,05	6,95	5,35	5,4	4,0	
4		7,2	10,65	11,65	13,75	11,3	8,5	6,4	5,4	
5		4,9	7,85	11,75	10,25	6,25	5,3	4,95	5,25	

Schmerz-Reaktionsschwellen nach der i.v. Verabreichung von POLAMIVET® (entspr. 0,25 mg/kg KG Polamidon). Statistische Auswertung der Daten der Tabelle 11. Bedeutung der Symbole siehe 4.2.4,, Seite 14.

Zeitpunkte	0	1	2	3	4	5	6	7
$ \bar{d} $	-	3,34	5,25	5,53	3,02	1,06	0,31	0,21
s_d	-	2,42	1,6	1,32	1,29	0,65	0,81	0,92
Sign	-	*	**	***	**	*	-	-
$\bar{x}$	5,39	8,73	10,64	10,92	8,41	6,45	5,7	5,18
$s_{\bar{x}}$	0,80	1,80	1,31	0,82	0,92	0,69	0,54	0,75
$\bar{x}_0$	7,61	13,73	14,28	13,2	10,96	8,37	7,2	7,26
$\bar{x}_u$	3,17	3,73	7,0	8,64	5,86	4,53	4,2	3,1

Tabelle 12 - Schmerz-Reaktionsschwellen (mA) von 5 Schweinen nach der i.v. Verabreichung von POLAMIVET® (entspr. 0,5 mg/kg KG Polamidon). Rechteckimpulse; Frequenz 50 Hz; Impulsdauer 3 ms. Jeder angegebene Wert ist der arithmetische Mittelwert aus 10 Einzelmessungen.

Tier	Ausgangswert	Zeit nach Medikation (min)							
		0	15	45	75	105	135	165	195
1	7,6		11,55	13,5	9,5	8,15	7,8	7,7	7,1
2	4,2		9,5	12,5	10,25	7,95	9,35	7,7	6,3
3	6,3		9,0	10,5	12,45	8,6	6,9	6,05	5,75
4	4,5		6,75	8,5	10,8	8,1	5,4	4,6	4,35
5	5,0		8,3	10,1	12,1	10,7	8,3	5,55	4,95

Schmerz-Reaktionsschwellen nach der i.v. Verabreichung von POLAMIVET® (entspr. 0,5 mg/kg KG Polamidon). Statistische Auswertung der Daten der Tabelle 12. Bedeutung der Symbole siehe 4.2.4., Seite 14.

Zeitpunkte	0	1	2	3	4	5	6	7
$ \bar{d} $	-	3,50	5,50	5,50	3,18	2,03	0,80	0,17
sd	-	1,19	1,74	2,05	1,91	2,12	1,54	1,10
Sign	-	**	**	**	*	-	-	-
$\bar{x}$	5,52	9,02	11,02	11,02	8,70	7,55	6,32	5,69
$s\bar{x}$	0,63	0,78	0,89	0,56	0,51	0,67	0,61	0,59
$\bar{x}_0$	7,27	11,19	13,49	12,57	10,11	9,41	8,01	7,05
$\bar{x}_u$	3,77	6,85	8,55	9,47	7,29	5,69	4,63	4,33

Tabelle 13 - Schmerz-Reaktionsschwellen (mA) von 10 Schweinen nach der i.v. Verabreichung von 36 mg/kg KG Isopropylaminophenazon und 18 mg/kg KG Phenylbutazon (entspr. 0,15 ml/kg KG TOMANOL®). Rechteckimpulse; Frequenz 50 Hz; Impulsdauer 3 ms.

Jeder angegebene Wert ist der arithmetische Mittelwert aus 10 Einzelmessungen.

Zeit (min)	T i e r n u m m e r n									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0	3,9	3,9	6,4	4,0	6,3	4,3	5,1	6,4	5,2	4,0
15	3,7	3,9	6,5	4,0	6,6	4,2	5,1	6,4	5,2	4,3
45	3,6	4,0	6,4	4,0	6,8	4,2	5,2	6,4	5,0	4,2
75	2,8	4,0	6,3	4,0	6,5	4,2	5,3	6,4	5,1	4,3
105	3,0	4,0	6,3	4,1	6,3	4,4	5,0	6,4	5,1	4,4
135	3,4	4,0	6,2	4,2	6,2	4,1	5,0	6,6	5,0	4,3
165	3,4	4,0	6,5	4,1	6,3	4,3	5,2	6,3	5,2	4,3
195	3,5	4,1	6,4	4,2	6,3	4,2	5,2	6,5	5,2	4,2

Tabelle 14 - Pharmakokinetische Parameter von ISOPYRIN® und BUTAZOLIDIN® nach der i.v. Injektion von 12 mg/kg KG Isopyrin und 6 mg/kg KG Butazolidin
Isopyrin® = Isopropylaminophenazon; Butazolidin® = Phenylbutazon.

Parameter	S c h w e i n *		P f e r d (24, 44)	
	Isopyrin®	Butazolidin®	Isopyrin	Butazolidin
$t_{1/2}$ (β) (h)	2,80	7,25	5,00	10,20
Cl_{tot} (ml/min/kg)	7,00	0,48	2,50	0,27
$V'd$ (l/kg)	1,70	0,30	1,10	0,24
Plasmaeiweißbindung	-	98% (20)	-	96% (24)

$t_{1/2}$ (β) = Halbwertszeit berechnet aus β -Phase

Cl_{tot} = Totale Plasmaclearance

$V'd$ = Distributionskoeffizient

* = Arithm. Mittelwert aus 2 Versuchen

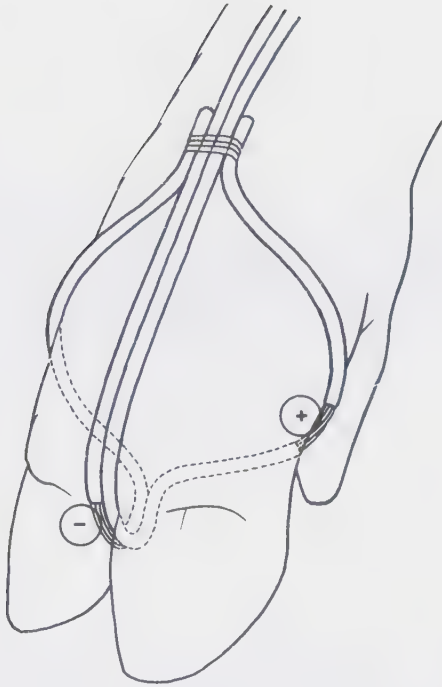


Abbildung 1

Lage der beiden Elektroden auf der Schweineklaue.

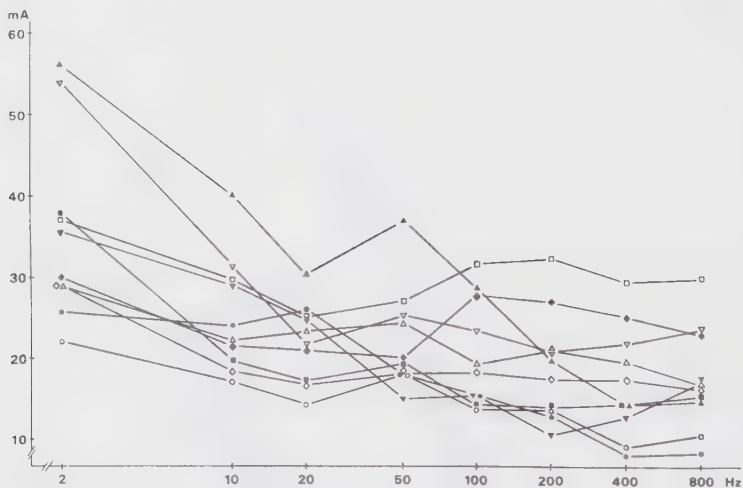


Abbildung 2

Abhängigkeit der Schmerz-Reaktionsschwellen (mA) von der Frequenz (Hz). Rechteckimpulse; Impulsdauer 0,1 ms. Resultate von 10 Schweinen. Jeder Messpunkt ist das arithmetische Mittel aus 10 Einzelmessungen. Numerische Werte siehe Tabelle 1.

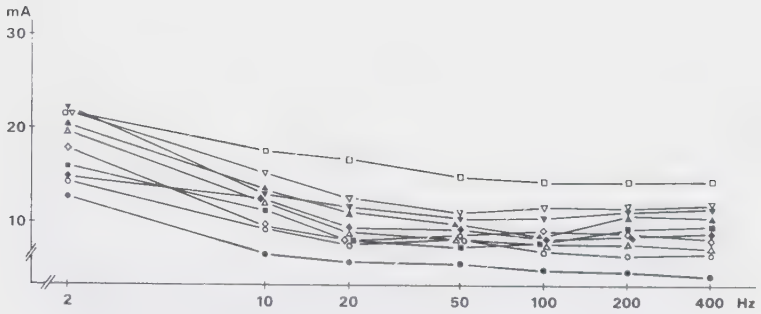


Abbildung 3

Abhängigkeit der Schmerz-Reaktionsschwellen (mA) von der Frequenz (Hz). Rechteckimpulse; Impulsdauer 0,5 ms. Resultate von 10 Schweinen. Jeder Messpunkt ist das arithmetische Mittel aus 10 Einzelmessungen. Numerische Werte siehe Tabelle 2.

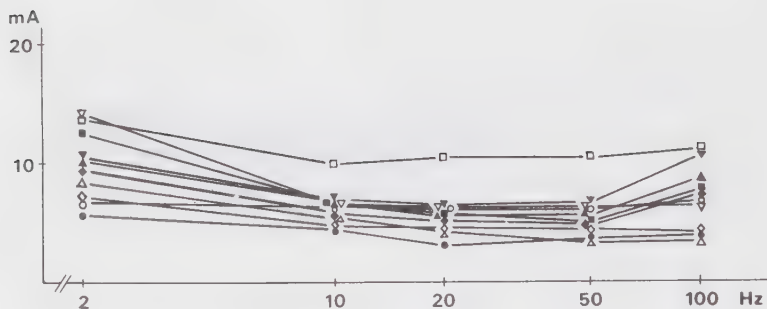


Abbildung 4

Abhängigkeit der Schmerz-Reaktionsschwellen (mA) von der Frequenz (Hz). Rechteckimpulse; Impulsdauer 6 ms. Resultate von 10 Schweinen. Jeder Messpunkt ist das arithmetische Mittel aus 10 Einzelmessungen. Numerische Werte siehe Tabelle 3.

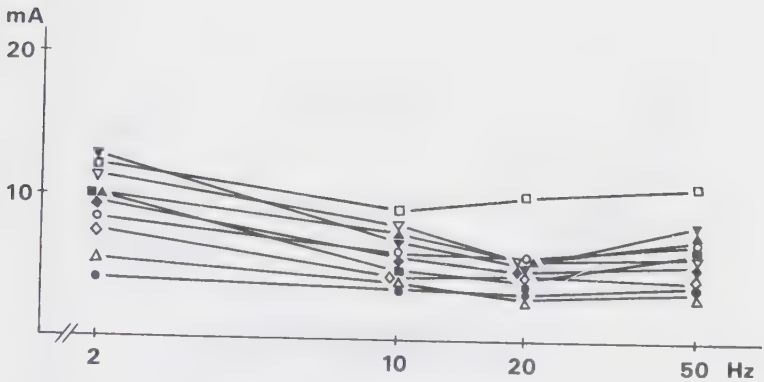


Abbildung 5

Abhängigkeit der Schmerz-Reaktionsschwellen (mA) von der Frequenz (Hz). Rechteckimpulse; Impulsdauer 12 ms. Resultate von 10 Schweinen. Jeder Messpunkt ist das arithmetische Mittel aus 10 Einzelmessungen. Numerische Werte siehe Tabelle 4.

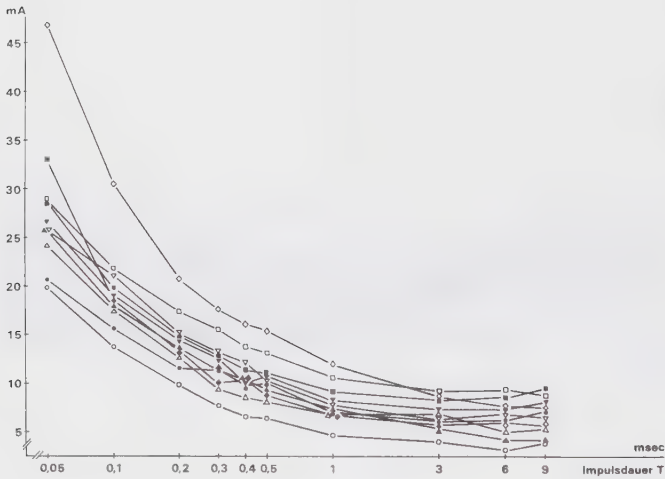


Abbildung 6

Abhängigkeit der Schmerz-Reaktionsschwellen (mA) von der Impulsdauer. Rechteckimpulse; Frequenz 50 Hz. Resultate von 10 Schweinen. Jeder Messpunkt ist das arithmetische Mittel aus 10 Einzelmessungen. Numerische Werte siehe Tabelle 5.

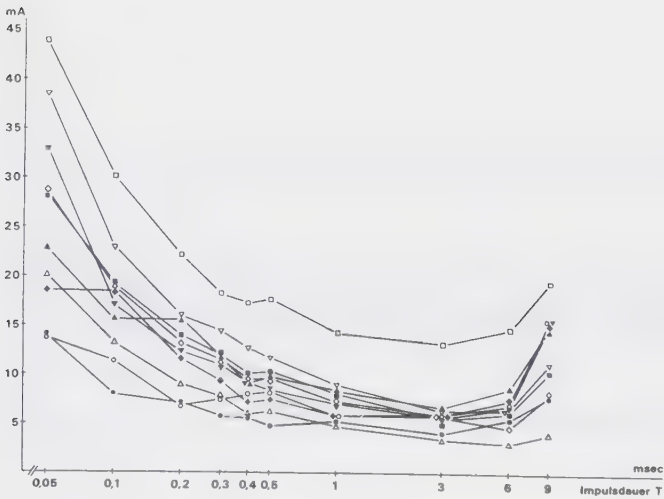


Abbildung 7

Abhängigkeit der Schmerz-Reaktionsschwellen (mA) von der Impulsdauer. Rechteckimpulse; Frequenz 100 Hz. Resultate von 10 Schweinen. Jeder Messpunkt ist das arithmetische Mittel aus 10 Einzelmessungen. Numerische Werte siehe Tabelle 6.

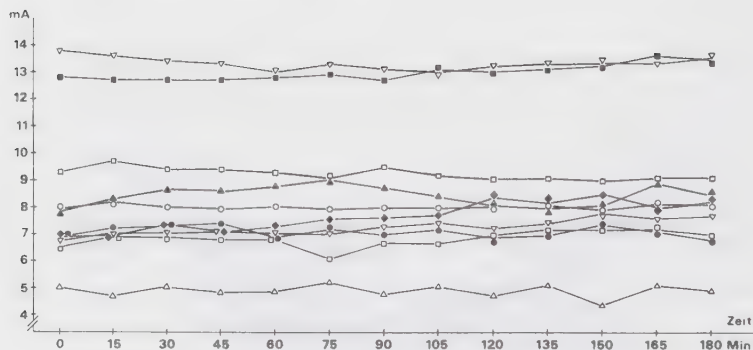


Abbildung 8

Abhängigkeit der Schmerz-Reaktionsschwellen (mA) von der Zeit. Rechteckimpulse; Frequenz 50 Hz. Impulsdauer 3 ms. Resultate von 10 Schweinen. Jeder Messpunkt ist das arithmetische Mittel aus 10 Einzelmessungen. Numerische Werte und statistische Auswertung siehe Tabelle 7 mit Anhang.

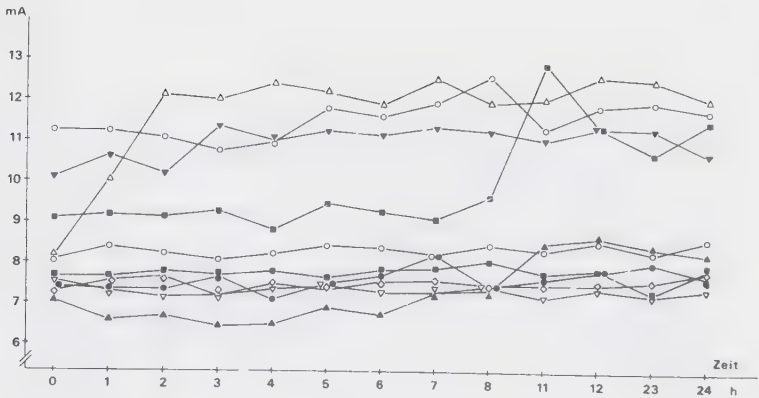


Abbildung 9

Abhängigkeit der Schmerz-Reaktionsschwellen (mA) von der Zeit. Rechteckimpulse; Frequenz 50 Hz. Impulsdauer 3 ms. Resultate von 10 Schweinen. Jeder Messpunkt ist das arithmetische Mittel aus 10 Einzelmessungen. Numerische Werte und statistische Auswertung siehe Tabelle 8 mit Anhang.

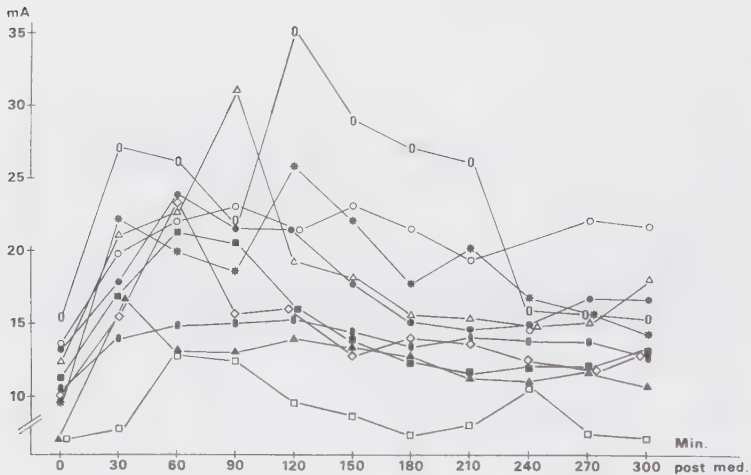


Abbildung 10

Abhängigkeit der Schmerz-Reaktionsschwellen von COMBELEN® (0,3 mg/kg KG; i.v.). Rechteckimpulse; Frequenz 50 Hz. Impulsdauer 3 ms. Resultate von 10 Schweinen. Jeder Messpunkt ist das arithmetische Mittel aus 10 Einzelmessungen. Numerische Werte und statistische Auswertung siehe Tabelle 9 mit Anhang.

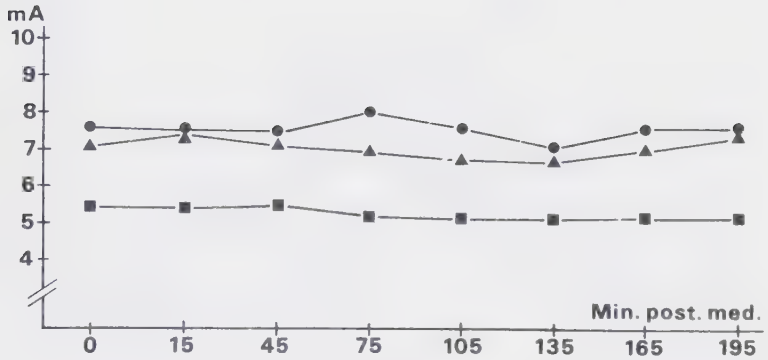


Abbildung 11

Abhängigkeit der Schmerz-Reaktionsschwellen von POLAMIVET® (entspr. 0,125 mg/kg KG Polamidon, i.v.). Rechteckimpulse; Frequenz 50 Hz. Impulsdauer 3 ms. Resultate von 3 Schweinen. Jeder Messpunkt ist der arithmetische Mittelwert aus 10 Einzelmessungen. Numerische Werte siehe Tabelle 10.

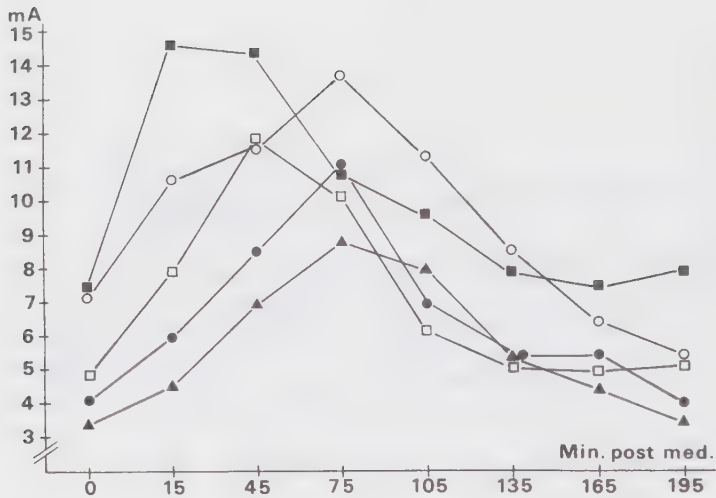


Abbildung 12

Abhängigkeit der Schmerz-Reaktionsschwellen von POLAMIVET® (entspr. 0,25 mg/kg KG Polamidon, i.v.). Rechteckimpulse; Frequenz 50 Hz. Impulsdauer 3 ms. Resultate von 5 Schweinen. Jeder Messpunkt ist der arithmetische Mittelwert aus 10 Einzelmessungen. Numerische Werte und statistische Auswertung siehe Tabelle 11 mit Anhang.

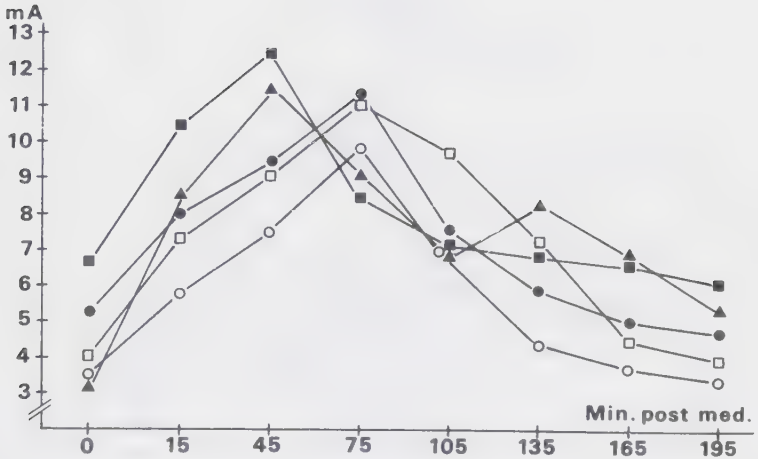


Abbildung 13

Abhängigkeit der Schmerz-Reaktionsschwellen von POLAMIVET® (entspr. 0,5 mg/kg KG Polamidon, i.v.). Rechteckimpulse; Frequenz 50 Hz. Impulsdauer 3 ms. Resultate von 5 Schweinen. Jeder Messpunkt ist der arithmetische Mittelwert aus 10 Einzelmessungen. Numerische Werte und statistische Auswertung siehe Tabelle 12 mit Anhang.

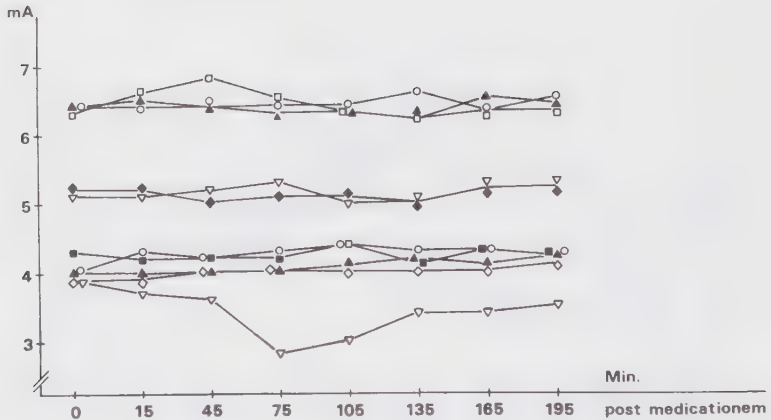


Abbildung 14

Abhängigkeit der Schmerz-Reaktionsschwellen von TOMANOL® (36 mg/kg KG Isopropylaminophenazon und 18 mg/kg KG Phenylbutazon, i.v.). Rechteckimpulse; Frequenz 50 Hz. Impulsdauer 3 ms. Resultate von 10 Schweinen. Jeder Messpunkt ist der arithmetische Mittelwert von 10 Einzelmessungen. Numerische Werte siehe Tabelle 13.

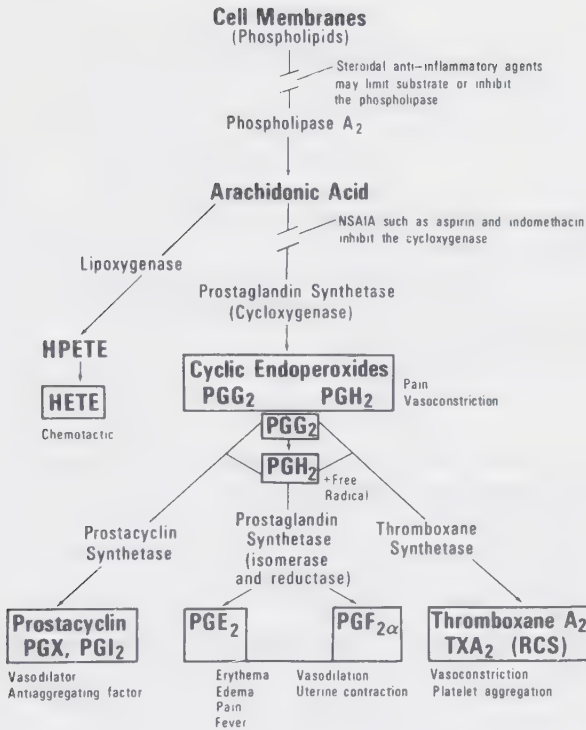


Abbildung 15

Bildung von Prostaglandinen aus Phospholipiden der Zellmembran (Nickander et al., 1979; siehe Ref. 37).

8. Dankesadressen

Folgenden Damen und Herren danke ich für ihre Mitarbeit :

Herrn Prof. Dr. A. Müller für die Ueberlassung des Themas und das Referat

Herrn Prof. Dr. E. Jenny, Korreferent, für seine grosse Mühe bei der Korrektur des Manuskriptes

Herrn Dr. R. Heckmann für die wertvollen Ratschläge und die kritische Durchsicht der Arbeit

Herrn Dr. M. Becker für seine stets gewährte Hilfe

Herrn Felix Rohner für seine tatkräftige Mithilfe bei der Planung und Durchführung der Versuche

Herrn Dr. J. Waser für die Durchführung der Pharmakokinetik-Versuche mit Tomanol® beim Schwein

meiner Frau Regula für die Unterstützung während der praktischen Versuche sowie für verschiedene Schreibarbeiten

Herrn Dr. E. Eggenberger für die statistischen Berechnungen der vorliegenden Arbeit

Herrn H. Hogg, El.Ing. HTL, für die Beseitigung technischer Probleme

Frl. Spoerry, Frl. Pelloni sowie Frl. Ammann für die sorgfältige Durchführung der graphischen Arbeiten

Frau J.M. Burger für die Niederschrift des Manuskriptes

der Firma Gyk Gulden, Konstanz, für die finanzielle Unterstützung der Kinetik-Versuche.

9. Lebenslauf

Cantieni Risch Daniel, geboren am 31. März 1949 in Ilanz GR,
Bürger von Patzen-Fardün und Donath GR.

- | | |
|-------------|---|
| 1956 - 1962 | Primarschule in Grub AR und Altstätten SG |
| 1962 - 1964 | Sekundarschule in Altstätten SG |
| 1964 - 1968 | Gymnasium an der Kantonsschule St. Gallen,
Maturität Typ B |
| 1968 - 1969 | Studium an der Universität Basel, 1. Propae-
deutikum |
| 1969 - 1973 | Studium der Veterinärmedizin an der Vet.Med.
Fakultät der Universität Zürich, Staatsexamen |
| 1974 - 1976 | Assistent an der Chirurgischen Klinik der
Vet.Med. Fakultät der Universität Zürich |
| 1976 - 1978 | Assistent bei Dr. J. Kaufmann, Birmensdorf ZH |
| ab 1.12.78 | Eigene Praxis in Gams SG. |

